

M

☐ Generate Collection ☐ Print

LI: Entry 1 of 2

File: JPAB

Apr 24, 1991

PUB-NO: JP403099096A  
DOCUMENT-IDENTIFIER: JP 03099096 A  
TITLE: LENGTH CONTROL OF SHORT FIBER-TYPE HELICAL MOLECULE ASSOCIATED FORM

PUBN-DATE: April 24, 1991

## INVENTOR-INFORMATION:

NAME COUNTRY  
SHIMIZU, TOSHIMI  
NAMIKAWA, HIROYUKI  
HADO, MASAKATSU

## ASSIGNEE-INFORMATION:

NAME COUNTRY  
AGENCY OF IND SCIENCE & TECHNOL

APPL-NO: JP01235169

APPL-DATE: September 11, 1989

US-CL-CURRENT: 510/402

INT-CL (IPC): C07K 5/10; C07K 1/00; C07K 5/06; C07K 5/08; C07K 7/06

## ABSTRACT:

PURPOSE: To accomplish length control of the title associated form for use in e.g. the bioindustry by dispersing in distilled water a specific amphiphatic peptide together with alkali (alkaline earth) metal cation with the kind or concentration of said cation regulated.

CONSTITUTION: When an amphiphatic peptide of the formula (X is halogen; R is dodecyl group; (n) is integer, 1-6) (e.g. L-prolyl-L-prolyl-L-prolyl-L-glutamic acid didodecylamide hydrochloride) is to be dispersed in distilled water together with alkali (alkaline earth) metal cation (e.g. barium carbonate), the kind or concentration of said cation is regulated and ultrasonic treatment is made at 70°C for 1min using e.g. a probe-type ultrasonic instrument followed by leaving the system to stand at room temperature for 13 days, thus obtaining the objective short fiber-type helical molecule associated form with its length controlled.

COPYRIGHT: (C) 1991, JPO&amp;Japio

## End of Result Set

☐ Generate Collection ☐ Print

L1: Entry 2 of 2

File: DNPI

Apr 24, 1991

DERWENT-ACC-NO: 1991-167183  
 DERWENT-WEEK: 199123  
 COPYRIGHT 2003 DERWENT INFORMATION LTD

TITLE: Control of length of short phase helical molecule associate - by dispersing  
 amphiphilic peptide in distilled water contg. alkali (earth) meta cation

PATENT-ASSIGNEE: AGENCY OF IND SCI & TECHNOLOGY (AGEN)

PRIORITY-DATA: 1989JP-0235169 (September 11, 1989)

## PATENT-FAMILY:

PUB-NO	PUB-DATE	LANGUAGE	PAGES	MAIN-IPC
JP 03099096 A	April 24, 1991		000	
JP 93047556 B	July 19, 1993		004	C07K005/04

## APPLICATION-DATA:

PUB-NO	APPL-DATE	APPL-NO	DESCRIPTOR
JP 03099096A	September 11, 1989	1989JP-0235169	
JP 93047556B	September 11, 1989	1989JP-0235169	
JP 93047556B		JP 3099096	Based on

INT-CL (IPC): C07K 1/02; C07K 5/04; C07K 5/10; C07K 7/06; C07K 99/00

ABSTRACTED-PUB-NO: JP 03099096A

## BASIC-ABSTRACT:

In dispersion of amphiphilic peptide of formula (I) in distilled water with alkali metal cation or alkaline earth metal cation, kind or concn. of metal cation is regulated for control length of short fibre type helical molecule associate. In (I) X is halogen, R is dodecyl, n is numerical No. 1-6).

Pref. dispersing concn. of amphiphilic peptide (I) in distilled water is pref. 10 power(-5) - 10 power(-1) mol/l. Pref. mol. ratio of alkali metal cation or alkaline earth metal cation against amphiphilic peptide is 0.5-10 equiv. As alkali metal cation, e.g. Na(K) chloride, carbonate, sulphate, as alkaline earth metal cation, e.g. Ba(Ca) chloride, carbonate, sulphate are pref. used.

USE/ADVANTAGE - By control method of this invention, length of short fibre type helical molecule associate can be controlled at optional and homogeneous length (below 15 micron) that cannot obtain from vital lipid.

ABSTRACTED-PUB-NO: JP 03099096A

## EQUIVALENT-ABSTRACTS:

CHOSEN-DRAWING: Dwg. 0/0

DERWENT-CLASS: B03 B04

CPI-CODES: B04-C01A; B05-A01A; B05-A01B; B07-D03;

⑫ 公開特許公報(A) 平3-99096

⑬ Int.Cl.<sup>5</sup> 識別記号 庁内整理番号 ⑭ 公開 平成3年(1991)4月24日  
 C 07 K 5/10 Z NA 8318-4H  
 1/30 8318-4H  
 5/06 8318-4H  
 5/08 8318-4H  
 7/06 8318-4H  
 // C 07 K 99:00 Z

審査請求 有 請求項の数 1 (全6頁)

⑮ 発明の名称 短繊維型螺旋状分子会合体の長さ制御方法

⑯ 特 願 平1-235169

⑰ 出 願 平1(1989)9月11日

⑱ 発 明 者 清水 敏 美 茨城県つくば市松代4丁目 402棟401号  
 ⑲ 発 明 者 南 川 博 之 茨城県つくば市竹園3丁目 301棟111号  
 ⑳ 発 明 者 羽 藤 正 勝 茨城県つくば市吾妻2丁目 807棟708号  
 ㉑ 出 願 人 工業技術院長 東京都千代田区蔵が関1丁目3番1号  
 ㉒ 指定代理人 工業技術院繊維高分子材料研究所長

明 細 書

短繊維型螺旋状分子会合体の長さ制御方法。

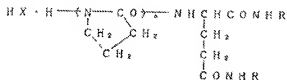
1. 発明の名称 短繊維型螺旋状分子会合体  
 の長さ制御方法

3. 発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明は、特殊なアミノ酸残基を含む両親媒性  
 ペプチドをアルカリ金属カチオンまたはアルカリ  
 土類金属カチオンと共に水中に分散させ、室温下  
 熟成する際、金属カチオンの種類または金属カチ  
 オンの濃度を調節することにより、短繊維型の螺  
 旋状分子会合体の数を制御する方法に関するもの  
 である。この発明の産業上の利用分野としては、  
 会合体の特殊な形態を必要とするバイオインテス  
 トリー、医薬工業分野、精密工業分野、さらに学  
 問研究分野まで多岐にわたっている。

一般式



(式中のXはハロゲン原子、Rはドデシル基、  
 nは1～6の整数である)

で表わされる両親媒性ペプチドを、アルカリ金属  
 カチオンまたはアルカリ土類金属カチオンと共に  
 蒸留水に分散させる際、金属カチオンの種類また  
 は金属カチオンの濃度を調節することを特徴とす

従来の技術

従来の技術としては、天然由来のリン脂質を用  
 いた分子会合体の製造方法がある。しかし、その  
 製造方法によって得られる分子会合体の形態は様



むコロイド状、または透明水分散液を得ることができる。反応時間が同じであれば、金属カチオンの両親媒性ペプチドに対するモル比が高ければ高いほど、またアルカリ金属カチオンを用いた場合よりアルカリ土類金属カチオンを用いた場合の方が、より短い螺旋状分子会合体が得られる。分子会合体の長さ及び形態は暗視野コンデンサーを備えた光学顕微鏡で容易に確認できる。

この両親媒性ペプチドを合成する際の原料化合物として用いられるグルタミン酸ジドデシルアミド臭化水素酸塩は例えば、アミノ基を保護したグルタミン酸を、ヒドロキシサクシイミドと反応させて二官能性エステルとし、ついでドデシルアミンと反応させて、最後にアミノ基を脱離させることによって得られる。

また、もう一方の原料化合物のオリゴペプチドは、通常よく知られている液相ペプチド合成法によって得られる。

#### 発明の効果

#### (A) L-グルタミン酸ジドデシルアミド臭化水素酸塩の製造

ベンジルオキシカルボニル-L-グルタミン酸 5g (0.0178モル) と N-ヒドロキシサクシイミド 4.09g (0.0358モル) をジメチルホルムアミド 30ml に溶解させ、0℃でかくはんしながら、ジシクロヘキシルカルボジイミド 8.07g (0.039モル) が溶解したジメチルホルムアミド溶液 10ml を加えた。0℃で一晩かくはんし、不溶性の副生成物を濾過し、ろ液を減圧除去して得た無色透明液体物をエーテルで固くさせた。酢酸エチル/イソプロパノールから再結晶して得た L-グルタミン酸のヒドロキシサクシイミドエステル誘導体 (融点 73~74℃) 1g (0.0021モル) とドデシルアミン 0.78g (0.0042モル) をクロロホルム 10ml に溶解し、2日間、室温で放置した。反応液を 4% 炭酸水素ナトリウム水溶液、蒸留水で洗浄し、前液を減圧下除去すると白色固体が得られた。エーテル、メタノールで洗浄し、融点 138~139℃の化合物 1.17g (収率 91%) が得ら

れた。本発明の制御方法により、生体脂質からは得ることができない近隣型螺旋状分子会合体の長さを 15μm 以下の任意の均一な長さにすることができる。分子会合体を何等かの方法によって金属コーティングすることで精密工業部品として、また蒸留水中にあらかじめ、医療、染料、化粧品、その他の有用化学物質を入れておくことによって、分子会合体中にそれら有用物質が導入された螺旋状の分子会合体が得られる。

次に、本発明を実施例によりさらに詳細に説明する。薄層クロマトグラフィーの R<sub>f</sub> 値としては、クロロホルム/メタノール (5/1、容積比) 混合溶媒を展開溶媒とした時の値を R<sub>f</sub> 1、クロロホルム/メタノール/酢酸 (95/5/1、容積比) 混合溶媒を展開溶媒とした時の値を R<sub>f</sub> 2、n-ブタノール/酢酸/水 (4/1/2、容積比) 混合溶媒を展開溶媒とした時の値を R<sub>f</sub> 3 とした。

#### 参考例 1

れた。この化合物 0.83g (0.00135モル) に 25% 臭化水素/酢酸溶液 4.2ml を 2時間反応させ、生成した沈澱物をエーテルに溶解し、溶媒を除去した残留物を水/クロロホルム/メタノール混合溶媒から再結晶して融点 118~122℃の目的化合物を得た。このものの物理的性質は次の通りである。

薄層クロマトグラフィーの R<sub>f</sub> 値

R<sub>f</sub> 1 = 0.49, R<sub>f</sub> 2 = 0.03

元素分析値 (C<sub>22</sub>H<sub>40</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>Br として)

C H N

計算値 (%) 61.90 10.75 7.47

実測値 (%) 61.57 10.69 7.61

#### (B) L-プロリル-L-プロリル-L-プロリル-L-グルタミン酸ジドデシルアミド塩酸塩の製造

L-プロリルオキシカルボニル-L-プロリル-L-プロリル-L-プロリン 0.30g (0.000733モル) と L-グルタミン酸ジドデシルアミド臭化水素酸塩 0.49g (0.000779モル) をジメチルホルムアミド 50ml に

溶解し、0℃でかくはんしながら、ジエチルフォスフォロシアニデート0.15g(0.00087918)を含むジメチルホルムアミド溶液2ml、引き続いてトリエチルアミン0.20mlを含むジメチルホルムアミド溶液2mlを加えた。0℃で6時間かくはんした後、室温で一晩かくはんした。反応液にクロロホルムを100ml加え、10%クエン酸水溶液、4%炭酸水素ナトリウム水溶液、塩和食塩水、蒸留水で各二回ずつ洗浄し、クロロホルム相を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を除去し、残留オイルをシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製した。得られた無色シロップ(RFI=0.61、RF3=0.64)0.47gをクロロホルムに分散し、4N塩化水素/酢酸エチル4mlと1時間、室温で反応させた。溶媒を除去して得られた無色シロップを水/メタノール/クロロホルムで再精製して、融点99-91℃の白色固体の目的化合物410mg(収率93%)を得た。このものの物理的性質は次の通りである。

薄層クロマトグラフィーのRFI値

8)をビーカ<sup>1</sup>にとりこれに、塩化バリウム12.2mg(8.2x10<sup>-4</sup>Eq)を溶解させた蒸留水10mlを加えた。これをブロープ型超音波装置(出力40W)を用いて70℃で1分間、超音波処理し、室温で13日間放置した。こうして、顕微鏡観察から、サンプル87本の平均長さが2.8μm、最高長さが3.5μm、最低長さが2.3μmの短棒柱型の螺旋状分子集合体分散したコロイド状溶液を得た。

#### 実施例 2

1-ブロリル-1-ブロリル-1-ブロリル-1-グルタミン酸ジデシルアミド塩酸塩10mg(1.24x10<sup>-3</sup>Eq)をビーカ<sup>1</sup>にとりこれに、塩化バリウム30mg(1.24x10<sup>-4</sup>Eq)を溶解させた蒸留水10mlを加えた。これをバス型超音波装置(出力80W)を用いて、70℃で10分間処理し、13日間室温で放置した。こうして、顕微鏡観察から、サンプル76本の平均長さが3.0μm、最高長さが3.8μm、最低長さが2.5μmの短棒柱型の螺旋状分子集合体分散したコロイド状溶液を得た。

元素分析値(C<sub>44</sub>H<sub>84</sub>O<sub>8</sub>N<sub>4</sub>C1<sup>-</sup>・H<sub>2</sub>Oとして)

	C	H	N
計算値(%)	63.96	10.11	10.15
実測値(%)	63.61	9.95	10.03

(C)参考例1の(8)における1-ブチルオキシカルボニル-1-ブロリル-1-ブロリル-1-ブロリンの代わりに1-ブチルオキシカルボニル-1-ブロリル-1-ブロリル-1-ブロリル-1-ブロリンを用いて、同様な操作によって融点76-78℃の白色固体の1-ブロリル-1-ブロリル-1-ブロリル-1-ブロリル-1-ブロリル-1-グルタミン酸ジデシルアミド塩酸塩の目的化合物を得た。

#### 実施例 1

1-ブロリル-1-ブロリル-1-ブロリル-1-グルタミン酸ジデシルアミド塩酸塩10mg(1.24x10<sup>-3</sup>Eq)

#### 実施例 3

1-ブロリル-1-ブロリル-1-ブロリル-1-グルタミン酸ジデシルアミド塩酸塩10mg(1.24x10<sup>-3</sup>Eq)をビーカ<sup>1</sup>にとりこれに、塩化バリウム3.2mg(1.24x10<sup>-4</sup>Eq)を溶解させた蒸留水10mlを加えた。これをブロープ型超音波装置(出力40W)を用いて70℃で1分間、超音波処理し、室温で1日間放置した。こうして、顕微鏡観察から、サンプル75本の平均長さが3.7μm、最高長さが4.9μm、最低長さが2.9μmの短棒柱型の螺旋状分子集合体分散したコロイド状溶液を得た。

#### 実施例 4

1-ブロリル-1-ブロリル-1-ブロリル-1-グルタミン酸ジデシルアミド塩酸塩10mg(1.24x10<sup>-3</sup>Eq)をビーカ<sup>1</sup>にとりこれに、塩化バリウム2.9mg(1.24x10<sup>-4</sup>Eq)を溶解させた蒸留水10mlを加えた。これをブロープ型超音波装置(出力40W)を用いて70℃で1分間、超音波処理し、室温で13日間放置した。こうして、顕微鏡観察から、サンプル87



